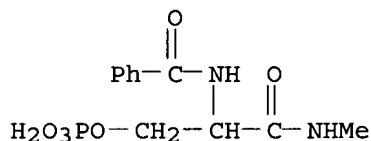
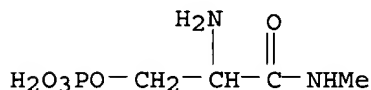


L10 ANSWER 20 OF 30 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1972:34548 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 76:34548
 TITLE: Hydrolysis of phosphoric ester serine derivatives
 containing free amino or carboxylic groups
 AUTHOR(S): Avaeva, S. M.; Sklyankina, V. A.; Kolesnikova, V. Yu.
 CORPORATE SOURCE: USSR
 SOURCE: Vestn. Mosk. Univ., Khim. (1971), 12(5), 627-8
 CODEN: VMUKA5
 DOCUMENT TYPE: Journal
 LANGUAGE: Russian
 AB (HO)2P(O)OCH2CH(NH2)CONHMe (I), (HO)2P(O)OCH2CH(NHAc)CO2H (II),
 (HO)2P(O)OCH2CH(NH2)CO2H (III) and (HO)2P(O)OCH2CH(NHBz)CONHMe (IV) were
 hydrolyzed in M and 5.5M HClO4, in mild acid (pH 1-7), and mild alk. (pH
 7-12.5) media at 85-100.degree.. Compds. with a free amino group
 [O-phosphoserine methylamide (I) and O-phosphoserine (III)] hydrolyzed at
 an increased rate at pH 4 whereas the compds. with the amino group
 acetylated [N-acetyl-O-phosphoserine (II) and N-benzoyl-O-phosphoserine
 methylamide (IV)] had no max. rate.
 IT 14406-99-6 34965-63-4
 RL: PEP (Physical, engineering or chemical process); PRP (Properties); RCT
 (Reactant); PROC (Process)
 (hydrolysis of, kinetics of)
 RN 14406-99-6 CAPLUS
 CN Benzamide, N-[2-(methylamino)-2-oxo-1-[(phosphonooxy)methyl]ethyl]- (9CI)
 (CA INDEX NAME)



RN 34965-63-4 CAPLUS
 CN Propanamide, 2-amino-N-methyl-3-(phosphonooxy)- (9CI) (CA INDEX NAME)



PTO 03-436

[No source given], pp. 627-628

THE HYDROLYSIS OF PHOSPHORIC ESTER SERINE DERIVATIVES
CONTAINING AMINO AND CARBOXYLIC GROUPS

S. M. Avaeva et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. NOVEMBER 2002
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

THE HYDROLYSIS OF PHOSPHORIC ESTER SERINE DERIVATIVES CONTAINING AMINO AND CARBOXYLIC GROUPS

[Gidroliz fosfornykh efirov proizvodnykh serina, sodержashchikh svobodnye amino- ili karboksil'nye gruppy]

Summary

Hydrolytic stability of O-phosphoserine methylamide (I), N-acetyl-O-phosphoserine (II) has been studied. The behaviour of these compounds has been compared with that of O-phosphoserine (III) and N-benzoyl-O-phosphoserine methylamide (IV) having been studied earlier. Hydrolysis has been carried out in strong acid (1 M and 5.5 M perchloric acid), mild acid (pH 1—7) and mild alkaline (pH 7—12.5) media. The compounds containing acylated amino group (II, IV) have been shown to undergo hydrolysis readily in acid medium with no maximum at pH 4. A small increase in the rate of hydrolysis at pH 4 have been observed for the compounds containing free amino group (I, III).

Solving the question of the reasons for the high reactivity of the phosphoester bond of phosphoproteins involves studying the effect of various functional groups on the hydrolysis of phosphorylated serine derivatives. In connection with this, this study concerns the hydrolytic stability of derivatives of O-phosphoserine: O-phosphoserine methyl amide (I), N-acetyl-O-phosphoserine (II), and a comparison of their behavior with the previously studied O-phosphoserine (III) and N-benzoyl-O-phosphoserine methyl amide (IV) [1,2].

Hydrolysis of derivatives of O-phosphoserine and methyl phosphate

№ л.п.	Соединение	t, °C	5,5 М НСlO ₂	1 М НСlO ₂	pH 1	pH 4	K × 10 ³ , сек ⁻¹
			гидролиз, % за 4 ч				
I	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CHCOOH} \end{array}$	85	10,1	6,5	6,1	9,1	0,83
II	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCOOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	85	30,2	14,4	11,6	10,1	0,91
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCOOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	39,7	21,5	20,5	20,3	
III	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	23,8	12,0	21,0	45,0	
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	100	26,1	14,0	28,0	52,0	4,0
IV	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CHCONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NHCOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	62,5	39,1	18,4	17,2	1,4
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	100	2,5	0,2	0,1	13,0	0,8

Key: 1 No.
 2 Compound
 3 Hydrolysis, % in 4 h
 4 $K \times 10^3, \text{sec}^{-1}$

Hydrolysis was carried out at 85-95°C for 4 h in highly acid (1 and 1.5M hypochlorous acid, weakly acid (pH 1-7) and weakly alkaline (pH 7-12.5) (solutions). The results are presented in the table. As can be seen, the behavior of compounds I-IV differs significantly from each other.

N-Acetyl-O-phosphoserine (II) decomposes by 30% in 5.5M hypochlorous acid at 85°C over 4 h, while I decomposes by only 10%. The behavior of the reaction in the strongly acid solution makes possible the hydrolysis not only of the phosphoester bonds, but also of the amide bonds of I and II. The product of this hydrolysis, O-phosphoserine (III), breaks down by only 26% under these conditions. Therefore, acylation of the amino group leads to a decrease of the stability of the phosphoester bond. It should be noted that IV, in which the amine and carboxyl groups are converted to amide linkages, are also very rapidly hydrolyzed in the strongly acid solution. These data are in complete correspondence with the existing theories of the mechanism of the acid catalysis of hydrolysis of phosphoric acid esters: the presence of the ammonium group decreases the basicity of the ester oxygen, prevents its protonation and thereby reduces the rate of hydrolysis of I.

The rate of decomposition of the phosphoester of all of the O-phosphoserine derivatives in the strongly acid solution is an order of magnitude greater than the rate of hydrolysis of methyl phosphate. Acid catalyzed hydrolysis is observed for compounds I-IV), but the catalysis is significantly less expressed than in the case of the very simple phosphoric acid esters (table).

A comparison of the behavior of I-IV in the weakly acid solution shows that an increase of the rate of hydrolysis at pH 4, which is typical for monoalkyl phosphates, is observed only for compounds with a free amino group (I and III). For compounds with an acylated amino group (II and IV), which rapidly hydrolyzes in the strongly acid solution, a flattening out of the peak at pH 4 is characteristic. It should be noted that the rate constants of the hydrolysis of I, II and IV at pH 4 are similar to each other and significantly lower than III. A possible explanation for the elevated reactivity of the monoanion of O-phosphoserine is intramolecular catalysis by protonated amine and carboxyl groups. In the weakly alkaline solution compounds I-IV are fairly stable.

The data obtained in this study, which demonstrate the effect of functional groups on the stability of the phosphoester bond, may be useful in the discussion of the causes of the lability of phosphorus bonds in phosphorus-containing proteins.

References

1. Samuel D., Silver B. J. Chem. Soc., 1963, 289.
2. S. M. Avaeva et al., Zhokh, in: The chemistry of organic compounds of phosphorus [in Russian], 1967, p. 230.

Received: April 8, 1970

Author affiliation: Dept. of the Chemistry of Natural Compounds

н-бутилмеркаптана

дес. % на катализат									
3-этилтиофен	2,3-диметилтиофен	тиофен состава C_8H_6S	н-бутилмеркаптан	этилмеркаптан	этил-н-бутилсульфид	ди-н-бутилсульфид	диэтилсульфид	углеводороды C_4-C_6	неидентифицированные вещества
—	—	следы	48,6	5,7	15,1	19,1	8,7	1,2	0,6
0,7	0,9	14,6	33,7	9,9	11,8	15,0	2,7	4,8	2,3
2,1	1,2	22,4	29,2	7,8	7,6	8,4	2,7	3,8	2,3
4,6	2,5	33,2	5,2	3,6	1,5	5,5	1,4	3,2	6,3
3,5	2,0	6,5	—	0,5	—	3,0	—	0,5	5,8

УДК 547.185

С. М. АВАЕВА, В. А. СКЛЯНКИНА, В. Ю. КОЛЕСНИКОВА

ГИДРОЛИЗ ФОСФОРНЫХ ЭФИРОВ ПРОИЗВОДНЫХ СЕРИНА, СОДЕРЖАЩИХ СВОБОДНЫЕ АМИНО- ИЛИ КАРБОКСИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Решение вопроса о причинах высокой реакционной способности фосфоэфирной связи фосфопротеинов связано с изучением влияния различных функциональных групп на гидролиз фосфорилированных производных серина. В связи с этим настоящая работа посвящена исследованию гидролитической устойчивости производных О-фосфосерина: метиламида О-фосфосерина (I), N-ацетил-О-фосфосерина (II) и сравнению их поведения с изученными ранее О-фосфосерином (III) и метиламидом N-бензоил-О-фосфосерина (IV) [1, 2].

Гидролиз производных О-фосфосерина и метилфосфата

№ п.п.	Соединение	t, °C	5,5 М НСlO ₄	1 М НСlO ₄	pH 1	pH 4	K × 10 ³ , сек ⁻¹
			гидролиз, % за 4 ч				
I	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	85	10,1	6,5	6,1	9,1	0,83
II	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCOOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	85	30,2	14,4	11,6	10,1	0,91
III	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	39,7	21,5	20,5	20,3	
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	23,8	12,0	21,0	45,0	
IV	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_2 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	100	26,1	14,0	28,0	52,0	4,0
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CHCONHCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NHCOC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	95	62,5	39,1	18,4	17,2	1,4
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2 \end{array}$	100	2,5	0,2	0,1	13,0	0,8

Гидролиз проводили при 85—95° четыре часа в сильноокислой (1 и 5,5 М хлорная кислота); слабоокислой (pH 1—7) и слабощелочной (pH 7—12,5) средах. Результаты исследований представлены в таблице. Как видно из этих данных, поведение соединений I—IV существенно отличается друг от друга.

N-ацетил-O-фосфосерина (II) в 5,5 М хлорной кислоте при 85° за четыре часа распадается на 30%, а I — только на 10%. Проведение реакции в сильноокислой среде делает возможным гидролиз не только фосфоэфирной, но и амидных связей I и II. Продукт такого гидролиза O-фосфосерин (III) в этих условиях распадается только на 26%. Следовательно, ацилирование аминогруппы приводит к уменьшению устойчивости фосфоэфирной связи. Следует отметить, что IV, в котором аминная и карбоксильная группы превращены в амидные группировки, также очень быстро гидролизуются в сильноокислой среде. Эти данные находятся в полном соответствии с существующими представлениями о механизме кислотного катализа гидролиза эфиров фосфорной кислоты: присутствие аммонийной группы уменьшает основность эфирного кислорода, препятствует его протонизации и тем самым снижает скорость гидролиза I.

Скорость распада фосфоэфирной связи всех производных O-фосфосерина в сильноокислой среде на порядок выше скорости гидролиза метилфосфата. Для соединений I—IV наблюдается кислотный катализ гидролиза, однако он выражен в значительно меньшей степени, чем в случае простейших эфиров фосфорной кислоты (таблица).

Сравнение поведения I—IV в слабоокислой среде показывает, что увеличение скорости гидролиза при pH 4, типичное для моноалкилфосфатов, наблюдается только для соединений со свободной аминогруппой (I и III). Для соединений с ацилированной аминогруппой (II и IV), быстро гидролизующихся в сильноокислой среде, характерно сглаживание максимума при pH 4. Существенно отметить, что константы скорости гидролиза I, II и IV при pH 4 близки между собой и значительно меньше, чем III. Возможным объяснением повышенной реакционной способности моноаниона O-фосфосерина служит внутримолекулярный катализ протонированной аминной и карбоксильной группами. В слабощелочной среде соединения I—IV являются достаточно устойчивыми.

Полученные в настоящей работе данные, демонстрирующие влияние функциональных групп на устойчивость фосфоэфирной связи, могут быть полезны при обсуждении причин лабильности фосфорных связей в фосфорсодержащих белках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Samuel D., Silver B. J. Chem. Soc., 1963, 289.
2. Аваева С. М., Раськова Н. В., Ковальчук О. В., Ботвинник М. М. ЖОХ, в сб.: «Химия органических соединений фосфора», 1967, стр. 230.

Поступила в редакцию
8.4 1970 г.

Кафедра
химии природных соединений

S. M. Awaeva, V. A. Sklyankina, V. Yu. Kolesnikova

THE HYDROLYSIS OF PHOSPHORIC ESTER SERINE DERIVATIVES CONTAINING AMINO AND CARBOXYLIC GROUPS

Summary

Hydrolytic stability of O-phosphoserine methylamide (I), N-acetyl-O-phosphoserine (II) has been studied. The behaviour of these compounds has been compared with that of O-phosphoserine (III) and N-benzoyl-O-phosphoserine methylamide (IV) having been studied earlier. Hydrolysis has been carried out in strong acid (1 M and 5,5 M perchloric acid), mild acid (pH 1—7) and mild alkaline (pH 7—12,5) media. The compounds containing acylated amino group (II, IV) have been shown to undergo hydrolysis readily in acid medium with no maximum at pH 4. A small increase in the rate of hydrolysis at pH 4 have been observed for the compounds containing free amino group (I, III).